

## ⑫ 公開特許公報 (A) 平3-66615

⑬ Int. Cl. 5

A 61 K 31/07  
9/14

識別記号

府内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)3月22日

F 7252-4C  
R 7624-4C  
R 7624-4C\*

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全6頁)

⑮ 発明の名称 コロイド分散カロチノイド調剤の新規製造方法

⑯ 特 願 平2-193177

⑰ 出 願 平2(1990)7月23日

優先権主張 ⑮ 1989年7月25日 ⑯ スイス(CH) ⑰ 02778/89-0

⑱ 発 明 者 エルンスト・カトライ  
ン スイス国シーエイチ-4147エツシユ・ハウブトストラツセ  
95⑲ 発 明 者 ヘルマン・シュタイン スイス国シーエイチ-4410リースタイル・ブリュエルマツ  
テン 13⑳ 発 明 者 ハンスイエルク・シュー  
トラー スイス国シーエイチ-4153ライナツハ・ニーダーベルクス  
トラツセ 21㉑ 出 願 人 エフ・ホフマンーラ  
ロシュ アーゲー スイス国シーエイチ-4002バーゼル・グレンツアーヘルス  
トラツセ 124

㉒ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉

最終頁に続く

## 明細書

## 1. 発明の名称

コロイド分散カロチノイド調剤の新規製造方法

## 2. 特許請求の範囲

1. 高沸油中のカロチノイドの懸濁物を最大3秒の間過熱蒸気と接触させ、得られた混合物をコロイドの水溶液中で乳化し、そして引き続きたるの乳化物をスプレー・乾燥することからなる、コロイド分散カロチノイド調剤の製造方法。

2. 該高沸油として、飽和脂肪酸類、ラツカセイ油、コーン油又は硬化ココナツ油のトリグリセリドが用いられる請求項1の方法。

3. 該カロチノイド懸濁物と過熱蒸気との接触時間が、最大15-20又は5-10、特に1-2秒及び好ましくは0.5秒以下である請求項1又は2の方法。

4. 該カロチノイドとしてβ-カロテンが用いられる請求項1-3のいずれかの方法。

## 3. 発明の詳細な説明

## 要約

カロチノイド調剤の製造のための新規な方法が開示され、そこでは高沸油中のカロチノイドの懸濁物が最大30秒の間過熱蒸気と接触せしめられ、得られた混合物をつづいでコロイド水溶液中で乳化し、該乳化液をスプレー・乾燥する。

## 詳細な説明

本発明は、コロイド分散カロチノイド調剤(preparation)の製造のための新規方法及びこのように製造された調剤自身に関する。本発明により製造された調剤は、用いられたカロチノイドに関りなく、薬学的投与形態の製造のみでなく食料品の着色のためにも有用であり、また食品添加剤としても有用である。

例えばβ-カロテンがガン性病気にに対する予防薬として効果的であることが示唆されてきた。例えばリコ펜(lycopene)、ビキシン(bixin)、ゼアキサンチン(zeaxanthin)、クリプトキサンチン(cryptoxanthin)、ルテイン(lutein)、カンタキサンチン(canthaxanthin)、アスタキサンチン(astaxanthin)、β-アボ-8'-カ

ロテナール ( $\beta$ -apo-8'-carotenal)、 $\beta$ -アボ-12'-カロテナール ( $\beta$ -apo-12'-carotenal) 及びこの群の水酸基-及びカルボキシル基含有化合物のエステル類例えば低級アルキルエステル、好ましくはメチルエステル及びエチルエステルの如き他のカロチノイド類と同じく  $\beta$ -カロテンは食料品のための着色剤又は色賦与剤又は食品添加物として相当な重要性を有していた。

しかしながらカロチノイド類は水に不溶で、高融点で、更には熱と酸化に敏感な物質である。

例えば  $\beta$ -カロテンの場合、このような性質特に水不溶性は、このカロチノイドを含有する例えば錠剤、カプセル等の薬学的投与形態の觀点からは非常に低い生体適応性をひき起している。更に前記の性質は、水性食品の着色に、又は食品添加剤として或いはビタミンAの源としての利用のために結晶物質を直接用いることへの障害である。何故ならこの形態の材料はわずかしか吸収されず、或いはわずかな着色効果しか与えない。それらの

せ、ついで溶媒を除去することによりカロチノイド調剤を製造することが知られている。ここでもまた有機溶媒が除去されねばならず、それは工業的觀点から高価である。

それ故、有機溶媒を用いずに実施され、水性媒体に容易に分散される調剤を生成するのみならず、更に  $\beta$ -カロテンの場合において活性物質の良好な生体適用性を有する薬学的投与形態の製造に適した、カロチノイド調剤 (preparation) の製造方法が必要とされている。

本発明による方法によつて、今や前記の不都合を回避し、所望の性質を有するカロチノイド調剤を得ることが可能である。

本発明によるコロイド分散カロチノイド調剤を製造するための方法は、高沸油中のカロチノイド分散物を過熱水蒸気と最大30秒間接触せしめ、得られた混合物をコロイドの水性溶液中で乳化し、ついでこの乳化物をスプレー・乾燥することを含有してなる。

“カロチノイド”という用語は本発明の範囲

水不溶性のために、均一な或いは十分な強度の着色効果を達成するのは極めて難しいので、カロチノイド類の上記性質は水性媒体の着色において特に不都合である。

このような調剤の製造のための種々の方法が文献からすでに公知であるが、それらはそれぞれ大なり小なり不都合を有している。例えば西独特許第1211911号から、カロチノイドをカロチノイド溶媒に溶かし、該溶液を保護コロイドの水溶液中で乳化し、つづいてこのエマルジョンから溶媒を除去することにより、カロチノイド調剤を製造することが知られている。この方法の不都合は、塩素化炭化水素類が溶媒として好ましく用いられ、それらの除去は工業的觀点からは極めて高価であるという事実に存する。更に例えば歐州特許第65193号により、カロチノイドを非塩素化・揮発性・水混和性有機溶媒に50°-200°の温度で10秒以下の時間内で溶解させ、そしてコロイド溶液と混合することにより得られた溶液から該カロチノイドをコロイド分散状で沈澱さ

(scope)において、公知の及び通常食料の着色のため、また食品添加物としてのこの群の物質のすべての代表的なもの、特に先に述べた化合物を包含する。考慮されているカロチノイド類は、使用の目的により又は所望の着色により、単独で又は混合物の形態で用いることができる。“高沸油”という用語は本発明の範囲において、約8~22の炭素原子、好ましくは約16~20の炭素原子を有する脂肪酸のトリグリセライド、例えば食用油、例えばラフカセイ油、コーン油、ヒマワリ油、硬化ココナツ油等を特に意味している。更に、ここにおいては8~12炭素原子を有するトリグリセライド類、特に8~12炭素原子を有する飽和脂肪酸のトリグリセライド類、例えば商品名MIDLÝOL 812又はMYRITOL 318等として入手可能な製品の混合物と理解されるべきである。

かかる油類は一般的に少くとも約200°Cの沸点を有し、本発明の方法において使用されるカロチノイド類のための“溶媒/担体物質”として適

く。

高沸油中のカロチノイドの分散はそれ自身公知の方法、例えば攪拌缶中で混合することにより実施できる。得られた懸濁物が粗すぎる粒子を有するときは、それは例えばボールミル中で粉碎することにより、約90%の粒子が1.5μ以下の大きさを有するような懸濁物に転換できる。この懸濁物の製造は例えばアルゴンや窒素の如き不活性ガス下で簡便に実施できる。先に述べた如く該カロチノイド類は酸化に敏感であるので、この懸濁物に抗酸化剤を添加するのが好都合である。かかる抗酸化剤としては、特にトコフェロール類、とりわけ $d_2-d$ -トコフェロール、BHT (tert-ブチルヒドロキシトルエン) 並びにBHT (tert-ブチルヒドロキシアニソール) 等が考えられる。該懸濁物の濃度は使用されるそれぞれのカロチノイド及び最終生成物の用途に依る。これらの濃度は一般的に約1.0~5.0wt.%の間にある。

該懸濁物を過熱水蒸気と接触せしめるのは、好適なミキサー例えばインラインミキサー中で達成することができる。そこでは該懸濁物は連続的に

ることができる。更に温度を迅速に低下させるため、得られた油-水-カロチノイド混合物は、ただちに保護コロイドの水性マトリックス中で乳化されねばならない。コロイドと乳化剤との水溶液がマトリックスとして好便に使用される。コロイドとしては、例えばゼラチン、アラビアゴム、ミルク及び植物蛋白、砂糖、澱粉及び澱粉誘導体等の如き炭水化物類、並びにそれらの混合物などの、通常保護コロイドとして用いられるすべての物質が考えられる。しかしそれと砂糖の混合物が好適に用いられる。乳化剤としては、例えばソルビタン (sorbitan) 誘導体類、グリセロールモノステアレート、クエン酸エステル類及び特にアスコルビルパルミテート (ascorbyl palmitate) 等の如き、薬学的調剤のため又は食品のために許容しうる通常の製品が考えられる。

乳化 (emulsification) は、例えば攪拌によるとか超音波によるとかの、それ自身公知の方法で実施することができる。このようにして得られたエマルジョン中においては、内部相 (水中油:oil

ミキサーに投与され、同時に過熱水蒸気も供給される。水蒸気の温度は糞便には約180°C~約230°C、糞ましくは約190°C~210°Cであり、圧力は糞便には約10バール~約30バール、糞ましくは約12バール~約19バールである。例えば $\beta$ -カロテンの場合では、ミキサーに入る水蒸気 (steam) は水蒸気入口で測定して、糞ましくは約200~205°Cの温度、約16バールの圧力である。水蒸気の量は、ミキサー出口における混合物の温度が約180~190°Cであるよう具合に調節される。上記の高温度におけるカロチノイド類の大きな損失を防ぎ、また例えばトランス- $\beta$ -カロテンからシス- $\beta$ -カロテンへの如き異性化を可能な限り抑制するために、ミキサー中の該カロチノイド懸濁物と過熱水蒸気との接触時間は最大30秒である。しかし、この接触時間は糞ましくは最大1.5~2.0秒又は最大5~10或いは1~2秒、そして特に0.5秒以下である。これは特にミキサーの大きさ及び流量 (カロチノイド懸濁物+水蒸気) の変更により制御す

in water) の平均粒径は約0.5~1μである。このエマルジョンはひきつづき約50~70°Cに冷却され、第2の均一化工程 (homogenization step) で約0.1~0.3μの内部相の粒径に微細に分散される。この均一化も同じくそれ自身公知の方法で実施することができる。この第2の均一化工程の終りに、該エマルジョンはそれ自身公知の方法でスプレーされ、乾燥調剤に転換される。

本発明の全プロセスは連続式で実施できるばかりでなく、回分式でも可能である。

本発明の方法は例えば以下の如く、スキームIに示した装置で実施することができる。

高沸油中のカロチノイドの懸濁物を攪拌缶(1)中で調製し、適宜抗酸化剤を添加する。そして該懸濁物をボールミル(2)中で約90%の粒子が1.5μ以下の大きさになるまで粉碎する。ひきつづきこの懸濁物をポンプ(4)で攪拌機(5)中に投入する。同時に過熱水蒸気を水蒸気入口(6)から該攪拌機に供給する。水蒸気の量は攪拌機の出口で所望の温度となるように調節する。該カロ

チノイド懸濁物の搅拌機中の滞留時間は最高30秒である。それと並行して、加熱しうる缶(3)中で保護コロイドと乳化剤とから水性マトリックスを調製し、ポンプ(13)を経由して均一化缶(7)に送液する。ここで該マトリックスは搅拌機(5)からの油-水カロチノイド混合物と一緒に乳化され、冷却、均一化される。得られたエマルジョンはついでバルブ(9)により大気圧に開放され、熱交換器(10)で冷却され、ホモジナイザー(11)中で微細に分散される。次いで得られた分散物をスプレー塔(12)中でスプレーし、乾燥する。

実施例1

1) 4.8 kgの結晶 $\beta$ -カロテンを、6.2 kgのd,l- $\alpha$ -トコフェロールと54.9 kgのMIGLYOL 812(平均鎖長が特にC<sub>18</sub>とC<sub>16</sub>の飽和脂肪酸のトリグリセライド)との混合物中に、搅拌缶(1)中で分散した。この懸濁物をボールミル(2)中で90%の粒子が<15μとなるように粉碎した。

2) マトリックス溶液と混合した。該マトリックス溶液はポンプ(13)を介して18.6 kg/hの量でホモジナイゼーション缶(7)に投入された。それにより、 $\beta$ -カロテン/MIGLYOL/水混合物の温度は18.5~18.6℃から74~76℃に急激に落ち、それにより初め粗粒状エマルジョンが形成され、それをホモジナイザー(8)中での処理により改善した。ホモジナイゼーション缶(7)中の平均滞留時間は0.3分であつた。該エマルジョンを圧力保持バルブ(9)及び管状冷却器(10)を経由して連続的に取り出し、それにより約55~60℃に冷却した。該ホモジナイゼーション缶(7)中の圧力は1.5~1.6バールであつた。

かく得られた $\beta$ -カロテンエマルジョンはひきつづき0.25μmの内相粒径にまでホモジナイザー(11)中でホモジナイズされた。ひきつづき該粘稠液体を澱粉床(bed of starch)(12)にスプレーし、つづいて乾燥することにより安定な乾燥粉体に転換した。該乾燥粉体中の $\beta$ -カロ

2) 30.8 kgの砂糖と109.5 kgのゼラチンとを、第2の搅拌缶(3)中で213.8 kgの水に溶解した。pH値を水酸化ナトリウム溶液で7.0に調整した。ここに5.5 kgのアスコルビルパルミテート(ascorbyl palmitate)を投入し、該アスコルビルパルミテートが溶解するまでpH値を7.0で一定に維持した。

3) 1)に従つて製造された $\beta$ -カロテン懸濁物2.0~2.2 kg/hをギャーポンプ(4)によりインラインミキサー(5)に投入した。同時に該ミキサーには温度200℃で1.6バールの水蒸気(約6 kg/hの量)を供給した。水蒸気の量はインラインミキサーの出口の温度が185~186℃であるように制御された。調節バルブの前の水蒸気圧は3.0バールであつた。温度185~186℃のインラインミキサー中の $\beta$ -カロテン懸濁物の滞留時間は<0.5秒であつた。その後に $\beta$ -カロテン、MIGLYOL 812、トコフェロール及び水の熱い均一混合物を、ホモジナイゼーション缶(7)中で2)により製造された風(約4.8

テンの含量は7.0%であり、その7.0%がトランヌー $\beta$ -カロテンとして存在した。

実施例2

実施例1と類似の方法で、油としてコーン油、ラツカセイ油及び、それぞれ、硬化ココナッツ油を用いて $\beta$ -カロテン粉体を製造した:

実験1) 実験2) 実験3)

β-カロチン懸濁物	22.0 kg	22.0 kg	41.0 kg
-結晶 β-カロチン	2.9 kg	2.9 kg	4.7 kg
-d,l-α-トコフェロール	-	75.1 kg	-
-ラクカセイ油	-	-	-
-コーン油	75.1 kg	-	-
-硬化ココナッツ油	-	-	54.3 kg

マトリックス	160.0 kg	120.0 kg	163.6 kg
-水	16.4 kg	16.4 kg	-
-砂糖	58.4 kg	58.4 kg	90.0 kg
-ゼラチン	5.85 kg	1.3 kg	3.0 kg
-アスコルビルバルミテート	-	-	43.4 kg
-ソルビトール溶液 (70%)	-	-	-

## インラインミキサー供給量

-β-カロチン懸濁物	22.0 kg/h	19.5 kg/h	21.0 kg/h
-水蒸気	6.0 kg/h	6.0 kg/h	6.0 kg/h
-インラインミキサー出口の温度	185-186°C	186°C	185-186°C
-インラインミキサー中の滞留時間	< 0.5 sec.	< 0.5 sec.	< 0.5 sec.

## ホモジナイザーシヨン缶

-マトリックス	70.0 kg/h	56.0 kg/h	143.8 kg/h
-ホモジナイザーシヨン缶中の温度	86-88°C	88°C	82-84°C
-ホモジナイザーシヨン缶中の滞留時間	0.6 min.	0.75 min.	0.7 min.

## β-カロチン粉体

-β-カロチン含量	6.7%	7.5%	7.5%
-トランスク-β-カロチン	70.0%	68.0%	69.2%

## 4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の方法を実施するための装置の概略図を示したものである。

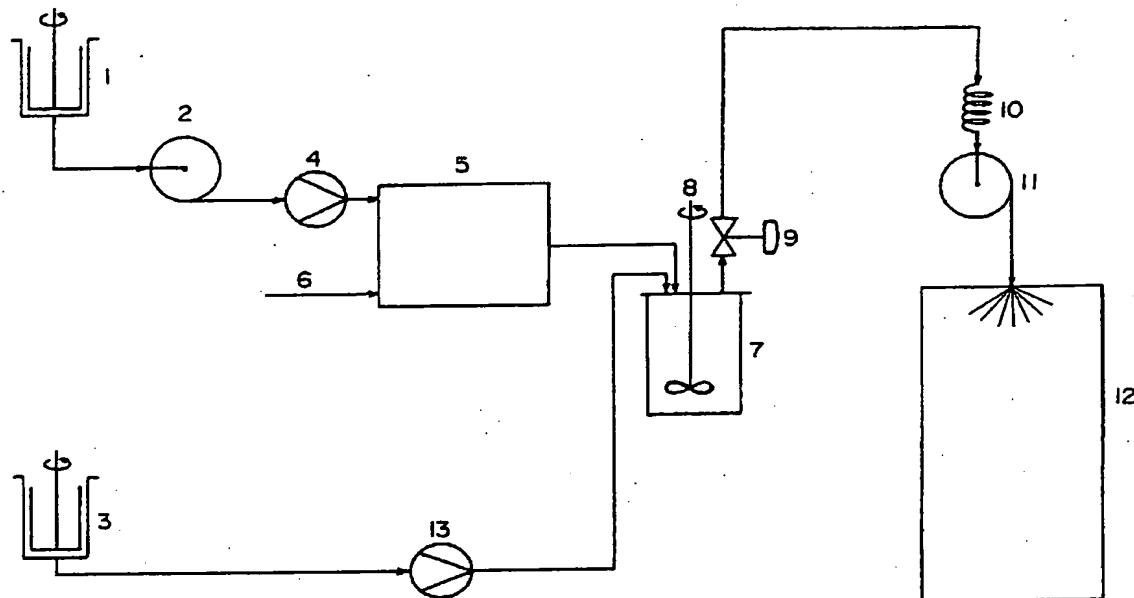
特許出願人 エフ・ホフマン-フ ロシユ

アーゲー

代理人弁理士 小田島 幸吉



FIG. 1



## 第1頁の続き

⑤Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号
C 07 C 53/126 403/24		7457-4H 7419-4H
// A 23 L 1/275 1/30	Z	8114-4B 8114-4B

⑥発明者 クラウス・ビアルドト スイス国シーエイチ - 4125リーエン・アウフデアビショツ  
フヘーエ 36